



⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 44 26 601 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A 61 K 31/565**

⑳ Aktenzeich n: P 44 26 601.4  
㉑ Anmeld tag: 27. 7. 94  
㉒ Offenlegungstag: 1. 2. 96

DE 44 26 601 A 1

㉔ Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉕ Erfinder:  
Stöckemann, Klaus, Dr., 12161 Berlin, DE; Chwalisz,  
Kristof, Dr., 13505 Berlin, DE

㉖ Verwendung eines Kombinationsproduktes enthaltend einen kompetitiven Progesteronantagonisten und ein Gestagen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri

㉗ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Produkts, enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri.

DE 44 26 601 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 95 508 065/204

7/30

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Kombinationsproduktes aus einzelnen Dosisierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und dazu sequentiell vorgesehenen einzelnen Dosisierungseinheiten einer Verbindung mit gestagener Wirkung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri.

Es ist bekannt, daß kompetitive Progesteronantagonisten (Antigestagene = AG's) wie z. B. RU486 (Mifepristone; 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino]-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on) in der Lage sind, die Ovulation in verschiedenen Tierspezies und bei der Frau zu hemmen [1] Uilenbroek J.T.H. (1991): Hormone concentrations and ovulatory response in rats treated with antiprogestagens. *Journal of Endocrinology*, 129, 423—429; 2) Danforth R. et al (1989): Contraceptive Potential of RU486 by ovulation inhibition: III. Preliminary Observations on once weekly administration, *Contraception*, 40/2, 195—200; 3) Kekkonen R. et al. (1990): Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogestin RU486 and synthetic progestin. *Fertility and Sterility*, 53/4, 747—750; 4) Ledger W.L. et al. (1992): Inhibition of ovulation by low dose mifepristone (RU486). *Human Reproduction*, 7/7, 945—950; 5) Nieman L.K. et al. (1987): The progesterone antagonist RU486: A new potential new contraceptive agent. *The New England Journal of Medicine*, 316/4, 187-199]. Ebenso kann durch AG's die Implantation eines befruchteten Eies verhindert werden (Implantationshemmung); [6] Glassier A. et al. (1992): Mifepristone (RU486) compared with high dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception: *New England Journal of Medicine*, 8/15; 1041; 7) Puri C.P. et al. (1990): Effects of a progesterone antagonist, lilepristone, on induction of menstruation, inhibition of nidation, and termination of pregnancy in bonnet monkeys. *Biology of Reproduction*, 43, 437—443; 8) Ishwad P.C. et al. (1993): Treatment with a progesterone antagonist ZK 98 299 delays endometrial development without blocking ovulation in bonnet monkeys. *Contraception*, 48, 57—70; 9) Batista M.C. et al. (1992): Delayed endometrial maturation induced by daily administration of the antiprogestin RU486: A potential new contraceptive strategy. *AM. J. Obstet. Gynecol.* 167/1, 60—65]. AG's sollten wegen ihrer ovulations-[3,4,5] oder implantationshemmenden Wirkung [6, 7, 8, 9] als Kontrazeptiva einsetzbar sein. Die Verwendung von kompetitiven Progesteronantagonisten in einer nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Dosis zur Herstellung von oralen Kontrazeptiva ist in der internationalen Patentanmeldung WO-A 93/23020 beschrieben.

Außerdem haben für gynäkologische Anwendungen erste klinische Studien gezeigt, daß AG's für die Behandlung der Endometriose und des Leiomyomata uteri (Myom) angewendet werden können [10] Kettel L.M. et al. (1991): Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility*, 56/3, 402—407; 11) Kettel L.M. et al. (1993): Long-term, low-dose RU486 in the treatment of endometriosis. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-136; 12) Murphy A.A. et al. (1993): Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestin RU486. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76/2, 513—517].

Die Befunde aus diesen Studien deuten aber auch darauf hin, daß es bei einer chronischen Behandlung mit AG's über den gesamten Menstruationszyklus, aber auch bei der Behandlung während bestimmter Zyklusphasen mit AG's, bedingt durch die Aufhebung der Progesteronwirkung während der Lutealphase des Cyclus, zu einer Verschiebung bzw. Verlängerung des Zyklus mit einem Ausbleiben der monatlichen Blutung (Amenorrhoe) bzw. abgeschwächten Menstruation kommen kann [8, 9, 10]. Die monatliche Blutung bedeutet jedoch einen natürlichen Schutz für das Endometrium. Im normalen Menstruationszyklus kommt es in der Follikelphase (Proliferationsphase) unter der Wirkung von Östrogenen zu einer Proliferation des Endometriums. Im Anschluß daran findet in der Lutealphase (Sekretionsphase) eine durch Progesteron verursachte Wachstumsinhibition des Endometriums mit einer Umwandlung in ein sekretorisch aktives Endometrium statt. Am Ende dieser Phase kommt es zu der monatlichen Blutung des Endometriums, bei der Teile dieses Gewebes abgestoßen werden.

Wird aber während einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten die Progesteronwirkung auf das Endometrium in der Lutealphase vollständig blockiert, so dominiert der proliferative Einfluß der Östrogene auf das Endometrium. Es kann dann neben dem Ausbleiben der Umwandlung in ein sekretorisches Endometrium und der damit fehlenden [10] anschließenden Blutung (Induktion einer Amenorrhoe) bzw. einer abgeschwächten Blutung [8] aufgrund des sogenannten "unopposed estrogen effect" zu einer Dauerstimulation des Endometriums kommen [13] Murphy A.A. et al. (1993): Endometrial effect of a long-term, low-dose administration of RU486 in cycling women. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-138].

Dies kann das Risiko einer Endometriumshyperplasie bzw. die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen [14] Galle P.C. und McRae M.A. (1992): Amenorrhoea and chronic anovulation. Finding and addressing the underlying cause. *Postgrad. Med.*, 92/2, 255—260; 15) Johansson E.D. et al. (1981): Unopposed endogenous estrogens and the incidence of cancer in female reproductive organs. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 101, 17—20].

Trotz der wachstumsinhibierenden Wirkung des Progesteronantagonisten auf das Myom [12] und die Endometriose [11] kann es zu einer unerwünschten Stimulation des Epithels im Endometrium kommen [13], möglicherweise verursacht durch den sogenannten "unopposed estrogen effect". Dies könnte für eine Langzeitbehandlung mit Progesteronantagonisten alleine unter Umständen ein Risiko (chronische Stimulation Risiko oder Entstehung eines Endometrium-Karzinoms) darstellen bzw. eine Präparateentwicklung verhindern.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel für die angegebenen Indikationen bereitzustellen, welches die unter einer kontinuierlichen Behandlung dieser Krankheiten mit kompetitiven Progesteronantagonisten auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen, wie z. B. persistierende Amenorrhoe, Endometriumshyperplasie etc., nicht, oder nur im geringem Maße aufweist, damit eine effizientere und sicherere Behandlung sowie eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet sowie bei einer Langzeit-Behandlung eine Schutzfunktion auf

das Endometrium ausgeübt wird.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Verwendung eines Produkt, enthaltend in Kombination in einer Verpackungseinheit, einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri gelöst. Die Dosierung des kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei sowohl im ovulations- als auch im nicht-ovulationshemmenden Bereich dieses Antagonisten liegen.

Durch die sequentielle Gabe eines Gestagens während der Behandlungspause mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten wird das Endometrium transformiert und in ein sekretorisch aktives Endometrium umgewandelt. Liegt in dem Kombinationsprodukt der kompetitive Progesteronantagonist in einer nicht ovulationshemmenden Dosis vor, interferiert dieser nicht mit der Ovulation. Bei Verwendung einer nicht-ovulationshemmenden Dosierung wird daher eine Beeinträchtigung des ovariellen Zyklus vermieden. Im Anschluß an eine AG-Gabe wird durch das Gestagen — entsprechend dem normalen Zyklus in der Luteal-Phase — das Endometrium für eine durch den nach der Gestagengabe wieder zur Verabreichung kommenden Progesteronantagonisten induzierte Blutung vorbereitet (siehe Schema 1).

Der Progesteronantagonist wirkt gemäß vorliegender Erfindung entweder aufgrund der Ovulationshemmung oder — bei der Verwendung in einer nicht-ovulationshemmenden Dosierung — durch direkte Effekte am Zielgewebe (Endometrioseherd/Myom) wachstumsinhibierend. Da es unter einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten nicht zu einer vollständigen Suppression der Estrogene kommt, [die Spiegel sind vergleichbar mit denen in der mittleren Follikelphase (10)], wird im Anschluß an die AG-Behandlung durch ein Gestagen das Endometrium (entsprechend dem normalen Zyklus) umgewandelt und auf eine natürlichen Regel-Blutung entsprechende Blutung, die durch die fortgesetzte AG Behandlung induziert wird, vorbereitet.

Daß eine Blutung durch kompetitive Progesteronantagonisten induziert werden kann, ist beschrieben [5]. Ebenso ist dies in Anwesenheit von Progesteron möglich [16] Croxatto HB, Spitz IM, Salvatierra AM and Bardin CW (1985). The demonstration of the antiprogesterin effects of RU486 when administered to the human during hCG-induced pseudopregnancy. In Baulieu EE. and Segal SJ (eds.) The Antiprogesterin Steroid RU486 and Human Fertility Control. Plenum Press, New York, pp 263 — 269]. Durch die sequentielle Behandlung mit dem Gestagen wird eine adäquate Zykluskontrolle gewährleistet.

Mit der vorgeschlagenen Zusammensetzung lassen sich die unerwünschten Wirkungen einer möglichen Monotherapie mit einem kompetitiven Progesteronantagoniten (chronische Amenorrhoea und Stimulation des Endometriums) verhindern. Durch eine Pause in der Behandlung mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten von 2 bis 12, vorzugsweise 5 — 10 Tagen, in der ein Gestagen in einer wirksamen Dosis 2 bis 12, vorzugsweise 5 bis 10, Tage lang gegeben wird, wird das Endometrium auf eine Blutung vorbereitet (Transformation in ein sekretorisches Gewebe). Die anschließende weiterführende Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten simuliert den natürlichen Progesteronabfall (Progesteronblockade) und löst eine Menstruation aus, bei der Teile des Endometriums abgestoßen werden. Durch die regelmäßige tägliche Verabreichung eines Gestagens über einen bestimmten Zeitraum in einer wirksamen Dosis z. B. alle 28 Tage (Länge eines unbehandelten Zyklus) oder z. B. in Abständen, die 3 oder auch bis zu 6 normalen, unbehandelten Zyklen entsprechen, wird das Endometrium auf eine Blutungs-Induktion durch einen kompetitiven Progesteronantagonisten vorbereitet. Damit wird die Manifestierung einer anhaltenden Amenorrhoea oder eine durch die fehlende Umwandlung des Endometriums in der Lutealphase verursachte Endometriumshyperplasie, die unter einer chronischen alleinigen AG-Behandlung entstehen kann, verhindert und damit eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet. Das Endometrium wird durch eine regelmäßige Induktion der Blutung (Simulation einer natürlichen Blutung) vor oben beschriebenen Effekten geschützt.

In den Schemata 1, 2 und 3 sind exemplarisch verschiedene Ausgestaltungsmöglichkeiten der Zusammensetzung dargestellt. Das sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung kommende Gestagen ist im erfindungsgemäßen Produkt vorzugsweise frühestens zur Verabreichung ab dem 18. Tag nach der ersten Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten vorgesehen. Die Anzahl der zu verabreichenden Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten sowie die Anzahl der anschließend täglich zu verabreichenden gestagenhaltigen Dosierungseinheiten kann so gewählt werden, daß die durch die Gestagengabe ausgelöste Menstruationsblutung zeitlich der Menstruationsblutung in einem unbehandelten Zyklus entspricht (Schema 1)). Das erfindungsgemäß zu verwendende Kombinationsprodukt kann die sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zu verabreichende Dosierungseinheiten des Gestagens auch so angeordnet enthalten, daß sie spätestens nach einer 6mal 28tägigen (entspricht der Dauer von 6 normalen, unbehandelten Zyklen) Gabe des Progesteronantagonisten vorgesehen sind (Schema 3)). Zwischen diesen beiden Grenzen (kompetitiver Progesteronantagonist über einen Zeitraum von 18 bzw. 6mal 28 Tagen) sind alle Fälle möglich, also z. B. 2mal 28 Tage Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten, danach Gestagengabe. Als kompetitive Progesteronantagonisten gemäß vorliegender Erfindung kommen alle Verbindungen in Betracht, die selbst oder deren metabolische Produkte die Wirkung des Progesterons an dessen Rezeptor blockieren. Als typische Vertreter seien hier stellvertretend genannt:

11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486),  
 11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on,  
 11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estradien-3-on,  
 11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981), 361 — 382),  
 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759),  
 die 19, 11 $\beta$ -überbrückte Steroide aus der EP-A-0 283 428,  
 die 10 $\beta$ -H-Steroid aus der EP-A-0 404 283,

11 $\beta$ -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);  
 11 $\beta$ ,19-(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759);  
 11 $\beta$ ,19-(4-(Cyanphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,  
 5 11 $\beta$ ,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (beide WO-A 93/23020);  
 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -11(4-Dimethylaminophenyl)-6-methyl-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on;  
 (11 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-(4-Acetylphenyl)-17,23-epoxy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on;  
 7 $\beta$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -11(4-Dimethylaminophenyl)-7-methyl-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on (alle  
 10 US-A 4,386,085).

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung können die kompetitiven Progesteronantagonisten lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral appliziert werden.

15 Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Eine Dosierungseinheit enthält etwa 0,01 bis 100 mg 11 $\beta$ -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston), 0,01–100 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU486) oder eine biologisch äquivalente Menge eines  
 20 anderen kompetitiven Progesteronantagonisten.

Erfolgt die Applikation des erfindungsgemäß zu verwendenden kompetitiven Progesteronantagonisten durch ein Implantat, einen Vaginalring oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart  
 25 ausgebildet sein, daß die durch sie täglich freigesetzte Dosis des kompetitiven Progesteronantagonisten in diesem Bereich von 0,1 bis 100 mg 11 $\beta$ -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder einer wirkequivalenten Dosis eines anderen Progesteronantagonisten liegt. Einmalige Gabe soll auch bedeuten, daß bei Verwendung eines den kompetitiven Progesteronantagonisten kontinuierlich freisetzenden Applikationssystems 0,1–100 mg jeweils pro Tag freigesetzt werden.

30 Das zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels verwendete Kombinationsprodukt sieht vorzugsweise die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten täglich vor, jedoch kann auch nur eine Applikation jeden zweiten oder jeden dritten Tag vorgesehen sein. Das Kombinationsprodukt kann auch so aufgebaut sein, daß die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten alle 4 bis alle 10 Tage erfolgen soll.

35 Die zeitlichen Abstände zwischen den Gaben der einzelnen Dosierungseinheiten sollen dabei jeweils vorzugsweise konstant sein.

Des weiteren kann das Kombinationsprodukt eine Applikation der jeweiligen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten einmal pro Woche, jeweils am selben Wochentag, vorsehen. Durch den wöchentlichen Applikationsrhythmus zum jeweils selben Wochentag ist eine hohe Einnahmesicherheit gewährleistet.  
 40

Wirkequivalenter Dosismengen verschiedener kompetitiver Progesteronantagonisten werden im Test auf antigestagene Wirkung am Kaninchen (Aufhebung der Endometriumstransformation) bestimmen.

Als Gestagene kommen gemäß vorliegender Erfindung alle Verbindungen in Frage, die aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit zur Verwendung in oralen Kontrazeptiva geeignet sind. Eine Aufstellung derartiger  
 45 Verbindungen findet sich bei B. Runnebaum et al. "Female Contraception: Up-date and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, Seiten 64–90, 109–121, 122–128 und 129–140. Bevorzugte Gestagene im Rahmen vorliegender Erfindung sind Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, Desogestrel oder 3-Ketodesogestrel. Das Gestagen liegt im Produkt gemäß vorliegender Erfindung in einer zur oralen Applikation geeigneten  
 50 Dosierungsform vor, nämlich als Tablette, Dragée, Kapsel oder Pille.

Die Formulierung des Gestagens erfolgt dabei in einer zur Herrichtung von Gestagenen für die hormonale Kontrazeption analogen Weise unter Verwendung der hierfür üblichen Hilfsstoffe. Eine tägliche Dosierungseinheit des Gestagens enthält dieses in einer Dosis von 0,6–6,0 mg Levonorgestrel, 2–20 mg Cyproteronacetat, 0,3–3,0 mg Gestoden oder 0,2–2,0 mg Desogestrel oder eine zu diesen Dosierungen wirkequivalente Menge  
 55 eines anderen Gestagens. Zur Bestimmung wirkequivalenter Dosismengen verschiedener Gestagene wird nach bekannten Methoden vorgenommen; nähere Einzelheiten finden sich beispielsweise in den beiden Artikeln "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296–318 (1977) sowie "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologie" 25: 231–240 (1992).

## Beispiele

Einmal pro 28tägigem Zyklus mehrere Tage Gestagen

1)

/-----1. Zyklus-----/-----2. Zyklus-----/-----3. Zyklus-----/ usw.

Tag:

Tag:

Tag:

1-----AG-----21 / 22-----P-----28 / 1-----AG-----21 / 22-----P-----28 / 1-----AG-----21 / 22-----P-----28

----&gt; Blutung

----&gt; Blutung

2)

Tag:

Tag:

Tag:

1-----AG-----23 / 24-----P-----28 / 1-----AG-----23 / 24-----P-----28 / 1-----AG-----23 / 24-----P-----28

----&gt; Blutung

----&gt; Blutung

*Einmal nach drei Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) Gestagen für mehrere Tage:*

3)

/-----1. Zyklus-----/-----2. Zyklus-----/-----3. Zyklus-----/

1-----AG-----28/1-----AG-----28/1-----AG-----28/ 1-----P-----10/11-----AG-----28 usw.

----&gt;

Blutung

AG steht für "kompetitiver Progesteronantagonist" und P für "Gestagen"

## Patentansprüche

1. Verwendung eines Produkts, enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri.
2. Verwendung eines Produktes nach Anspruch 1, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit zur einmal täglichen bis zur einmal wöchentlichen Applikation vorgesehen ist.
3. Verwendung eines Produktes nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal täglichen Applikation vorgesehen sind.
4. Verwendung eines Produktes nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal wöchentlichen Applikation vorgesehen sind.
5. Verwendung eines Produktes nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens zur täglichen Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen vorgesehen sind.
6. Verwendung eines Produkts nach Anspruch 5, worin 2 bis 12 Dosierungseinheiten des Gestagens enthalten sind.
7. Verwendung eines Produkts nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens sequentiell

ab Tag 18 oder einem späteren Tag nach der ersten vorgesehenen Dosierungseinheit des kompetitiven Progesteronantagonisten enthalten sind.

8. Verwendung eines Produkts nach Anspruch 7, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens ab Tag 21 oder 22 enthalten sind.

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheiten mindestens eine Verbindung aus der

11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486),

11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on,

11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estradien-3-on,

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on,

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on,

die 19, 11 $\beta$ -überbrückte Steroide aus der EP-A-0 283 428,

die 10 $\beta$ -H-Steroide aus der EP-A-0 404 283,

11 $\beta$ -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on

(Onapriston),

11 $\beta$ ,19-(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on,

11 $\beta$ ,19-(4-(Cyanphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,

11 $\beta$ ,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,

6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -11(4-Dimethylaminophenyl)-6-methyl-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on;

(11 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-(4-Acetylphenyl)-17,23-epoxy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on;

7 $\beta$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -11(4-Dimethylaminophenyl)-7-methyl-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on umfassenden Gruppe enthalten.

10. Verwendung eines Produkts nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheit, dieser in einer Menge von 0,01 bis 100 mg 11 $\beta$ -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston), 0,01–100 mg 11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU486) oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten enthalten ist.

11. Verwendung eines Produkts nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheiten mindestens eine Verbindung aus der Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel oder ein anderes künstliches oder natürliches Gestagen umfassenden Gruppe enthalten.

12. Verwendung eines Produkts nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheit, dieses in einer Menge von 0,6–6,0 mg Levonorgestrel, 2–20 mg Cypoteronacetat, 0,3–3,0 mg Gestoden oder 0,2–2,0 mg Desogestrel oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen Gestagens enthalten ist.